

UNTERSUCHUNGEN
ZUR PROGNOTISCHEN
BEDEUTUNG DES ORALEN
GLUKOSETOLERANZTESTS

LANGZEITSTUDIE BEI PATIENTEN
MIT ABNORMER GLUKOSETOLERANZ

Hermann Silberhorn

Diss.
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München-Schwabing - Lehrkrankenhaus der
Universität München
Chefarzt: Prof.Dr.med.H.Mehnert und
der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof.Dr.H.Mehnert
und Prof.Dr.O.Wieland).

UNTERSUCHUNGEN ZUR PROGNOSTISCHEN BEDEUTUNG
DES ORALEN GLUKOSETOLERANZTESTS

LANGZEITSTUDIE BEI
PATIENTEN MIT ABNORMER GLUKOSETOLERANZ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Silberhorn
aus
München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.M.Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Mehnert

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.1985

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Methodik
 - 2.1. Untersuchungsgut
 - 2.2. Durchführung der Untersuchung
 - 2.3. Chemische Nachweise
 - 2.4. Auswertung des Untersuchungsgutes
und statistische Auswertung
3. Ergebnisse
 - A) Besprechung der Ergebnisse von Patienten mit
früher fraglich pathologischer und patholo-
gischer Glukosetoleranz
 - B) Gesonderte Betrachtung der Ergebnisse von
Patienten mit bereits 1966 - 70 diabetischer
Glukosetoleranz
 - C) Abbildungen und Tabellen
4. Diskussion
5. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Der orale Glukosetoleranztest zählt weltweit zu den am häufigsten angewandten Funktionstests in der Medizin. Seine große Bedeutung beruht auf der Tatsache, daß mit ihm (Provokation mit einer definierten Menge Glukose) eine Prüfung des gesamten Regulationssystems der Glukose im Organismus auf einfache Weise möglich ist (10,11,12). Hauptindikation für die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes bilden postprandiale Blutzuckerwerte im Verdachtsbereich, die diagnostische Abklärung einer Hypoglykämie, sowie Diskrepanzen zwischen Blutglukosekonzentration und Harnglukoseausscheidung. Die bisher übliche Einteilung des Diabetes mellitus beruhte im wesentlichen auf Vorschlägen der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1965 (41). Danach kann neben einem bereits manifesten Stadium eines Diabetes mellitus ein Vorstadium, das eines potentiellen Diabetes oder Prädiabetes und ein Stadium der gestörten Glukose-Toleranz mit pathologisch erhöhten Werten nach Glukose-Belastung unterschieden werden. Im praktisch-medizinischen Sprachgebrauch hatte sich in den letzten Jahren hierfür die Bezeichnung "subklinischer Diabetes mellitus" durchgesetzt. In den jüngsten Empfehlungen der WHO wurde nun eine Abgrenzung einer pathologischen Glukosetoleranz nach oben zum manifesten Diabetes mellitus hin (2-Std.-Werte $> 200 \text{ mg/dl}$) und nach unten zum Normalbereich hin (2-Std.-Werte $> 140 \text{ mg/dl}$) vorgeschlagen (25,42). Zu den neuen Empfehlungen der WHO hatte eine noch immer anhaltende Diskussion um den diagnostischen Wert, die Durchführung und die Bewertung des oralen Glukose-Toleranz-Testes geführt. Einer der wichtigsten Punkte der Kritik am bisherigen diagnostischen Vorgehen in der Diabetes-Diagnostik war jedoch der prognostische Wert einer oralen Glukose-Belastung für die spätere Manifestation eines Diabetes mellitus in einem bestimmten Zeitabschnitt. Er wurde teilweise als ungeeignet bezeichnet,

die Entwicklung eines manifesten Diabetes (Typ-II-Diabetes, für den eine protrahierte Entwicklung charakteristisch ist) mit ausreichender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen (18,20,21,29). Bisher existieren tatsächlich nur wenige Langzeitstudien (1,2,13,16,19,31,32,33,34,35,36,37,38) die den natürlichen Verlauf einer gestörten Glukosetoleranz und damit die Berechtigung der bisherigen klinischen Lehrmeinung eines kontinuierlichen Überganges vom diabetischen Frühstadium zur manifesten Erkrankung untersucht haben. Die bisherigen Untersuchungen wurden außerdem mit äußerst unterschiedlichen Methoden gewonnen und sind somit schwierig miteinander zu vergleichen.

Ziel dieser Studie war es deshalb, den prognostischen Wert einer abnormen Kohlehydrattoleranz an einer großen Anzahl von Glukosetoleranztests von Patienten zu überprüfen, die in den Jahren 1966 - 70 in der Stoffwechselabteilung des Krankenhauses München-Schwabing stationär oder ambulant untersucht worden waren. Dabei sollte insbesondere eine Aussage über die Manifestationsrate des Diabetes mellitus innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes gewonnen werden.

2. Methotik

2.1. Untersuchungsgut

Das Untersuchungsgut setzt sich aus Patienten zusammen, bei denen in den Jahren 1966 - 70 im Krankenhaus München-Schwabing unter ambulanten oder stationären Bedingungen ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt worden war. Von einer Gesamtzahl von 971 Tests wurden alle fraglich pathologischen und pathologischen Toleranzkurven herausgesucht (Kriterien siehe Tabelle 1).

37,5% wiesen eine normale, 32% eine fraglich pathologische und 24% eine pathologische Glukosetoleranz auf. 6,5% hatten bereits damals einen manifesten Diabetes mellitus. Patienten mit früher normaler Glukosetoleranz (n=364) wurden nicht weiter verfolgt (Abb.1).

Personen mit fraglich pathologischer Glukosetoleranz (n=310) und pathologischer Glukosetoleranz (n=234) wurden mit Hilfe eines Fragebogens gebeten mitzuteilen, ob sie inzwischen wegen eines manifesten Diabetes mellitus behandelt würden. (Tab. 2).

Diejenigen, welche antworteten, daß sie derzeit mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt würden, wurden als inzwischen manifest gewordene Diabetiker eingestuft. Hier wurde auf einen erneuten oralen Glukosetoleranztest verzichtet. Alle übrigen - auch diejenigen, welche sich als mit Diät allein behandelte Diabetiker bezeichneten-, wurden zu einer ambulanten Nachuntersuchung gebeten (Weitere Einzelheiten siehe Seite 7). Die Wiederholungsuntersuchungen fanden in den Jahren 1979 /80 statt. Ein Großteil der ursprünglichen Toleranztests aus den Jahren 1966 - 70 wurde bei Patienten durchgeführt, die im Rahmen einer Diabetes - Früherfassungsaktion von Hausärzten in die Diabetes-Ambulanz der Klinik überwiesen worden waren (26).

Patienten mit damals pathologischer Glukosetoleranz wurden diätetisch beraten und zur Gewichtsreduktion aufgefordert.

Bei Personen mit fraglich pathologischer Glukosetoleranz wurde eine Wiederholung des Tests in einigem Zeitabstand - gegebenenfalls nach Gewichtsreduktion - empfohlen.

2.2. Durchführung der Untersuchung

Die Durchführung des Glukosetoleranztestes erfolgte bei beiden Untersuchungen nach den von der amerikanischen Diabetesgesellschaft empfohlenen Standardbedingungen (5,29,41,42). Vor der Nachuntersuchung wurden die Testpersonen angehalten, für mindestens drei Tage eine kohlehydratreiche Kost (200 - 250 g Kohlehydrate täglich) einzunehmen und in der Nacht vor dem Test eine Nüchternperiode von etwa 10-14 Std. einzuhalten. Der Testbeginn war gewöhnlich um 8 Uhr morgens und begann nach Abnahme des Nüchternwertes mit einem Glukosetrunk (100 g Glukose in 25%-iger Lösung). Wie in den Jahren 1966 bis 70 wurde auch 1979 / 80 Kapillarblut zur Bestimmung der Glukosewerte im Blut kurz vor dem Test sowie 30 Min., 60 Min., 90 Min., und 120 Minuten nach Zufuhr der Glukose entnommen. Der Testbeginn erfolgte mit dem Beginn der Glukoseaufnahme. Während des gesamten Testes verblieben die Patienten in Ruhe in halbsitzender Position. In der Folgeuntersuchung (1979 / 80) wurde außerdem Venenblut zur Bestimmung von Seruminsulin, Triglyceriden, Cholesterin und HDL-Cholesterin aus einem zuvor in eine Cubitalvene eingeführten Polyaethylen-Katheter, ebenfalls zu den oben aufgeführten Entnahmezeiten, entnommen.

2.3. Chemische Nachweise

Die Blutglukose wurde im Kapillarblut (angewärmte Fingerbeere, enteiweißt mit 0,33 N Perchlorsäure) enzymatisch bestimmt. In den Jahren 1966 / 70 wurde die "wahre Glukose" mit Glukoseoxydase-Peroxydase und bei den Kontrolluntersuchungen 1979/80 mit Hexokinase/G-6-PDH analysiert. Die Bestimmung von Serum-Insulin, Serum-Triglyceriden, Serum-Cholesterin und HDL-Cholesterin erfolgte mit den üblichen Standard-Methoden (14,23,40,43).

2.4. Auswertung des Untersuchungsgutes und statistische Methoden

Diagnostisches Kriterium für die Auswertung der oralen Glukosetoleranztests waren die Empfehlungen von Fajans und Conn (5), modifiziert nach Mehnert und Schöffling (12, 24), sowie die früheren und neuesten WHO-Kriterien (41, 42).

Danach wurden die Glukosetoleranztests in vier Gruppen eingeteilt: stoffwechselgesund, fraglich pathologisch, pathologisch (subklinischer Diabetes mellitus) und diabetisch. Die statistische Auswertung erfolgte mit einem statistischen Standardprogramm (30) im Leibnitz-Rechenzentrum der Bayrischen Akademie der Wissenschaften.

3. Ergebnisse

A. Besprechung der Ergebnisse von Patienten mit früher fraglich pathologischer und pathologischer Glukosetoleranz

310 Personen mit fraglich pathologischer (Kriterien Tab.1) und 234 Personen mit pathologischer Glukosetoleranz, die von uns in den Jahren 1966 / 70 untersucht worden waren, wurde in den Jahren 1979 / 80 ein Fragebogen zugestellt. Diejenigen, welche den Fragebogen unzureichend beantworteten zum Beispiel: "Ich habe keinen Diabetes mellitus, bin in regelmäßiger Kontrolle oder ich habe ganz leicht Zucker, brauche aber keine Tabletten nehmen" wurden erneut in einem persönlichen Anschreiben zu einer Nachuntersuchung gebeten. Von den insgesamt 544 Personen mit früher fraglich pathologischer oder pathologischer Glukosetoleranz erhielten wir von 225 Personen (41,4%) Informationen (Abb. 1 u. 2). Diese wurden weiter statistisch ausgewertet. Keinerlei neue Informationen waren von 319 (58,6%) Personen zu bekommen. Sie waren entweder nach unbekannt verzogen, unter ihrer ehemaligen Adresse nicht mehr bekannt (n=168) oder sie anworteten nicht auf das Anschreiben (n=151).

Von 225 Personen (100%), über die Informationen verfügbar waren, wurden 72 (32%) erneut durch einen oralen Glukosetoleranztest nachuntersucht, 30 (13,3%) als manifeste Diabetiker eingestuft, da sie inzwischen mit Insulin (n=5) oder Sulfonylharnstoffderivaten (n=25) behandelt wurden (Abb. 2a). 46 Patienten (20,5%) waren mittlerweile verstorben. Bei einer weiteren Gruppe waren wegen der ungenauen Beantwortung des Fragebogens die Informationen unsicher. Ein Teil dieser Gruppe wurde nach erneutem Anschreiben nachuntersucht oder es wurden genaue Informationen zum Beispiel durch einen vom Hausarzt durchgeführten oralen Glukosetoleranztest erbeten.

77 Personen verweigerten trotz erneuter Anschrift eine Nachuntersuchung (Abb. 2a). Die meisten dieser Personen-Gruppe antworteten, daß sie diätetisch eingestellte Diabetiker seien oder hielten sich für stoffwechselgesund. Einigen war die Anfahrt zu weit oder wegen hohen Alters zu beschwerlich; andere waren krank oder ständig bettlägrig.

Um den möglichen Eindruck zu vermeiden, daß es sich im vorliegenden nachuntersuchten Patientengut mit fraglich pathologischer und pathologischer Glukosetoleranz um eine unerwünschte Selektion handelt, wurden die ursprünglichen Basisdaten des oralen Glukosetoleranztestes von Körpergewicht und Alter der Gruppe von Patienten, über die wir neue Informationen gewonnen hatten ($n=225$) mit derjenigen, über die wir keine Informationen gewinnen konnten ($n=319$), verglichen (Tab. 3). Außer einem etwas niedrigerem Durchschnittsalter in der Gruppe "ohne Information" fallen dabei keine signifikanten Unterschiede auf.

In ähnlicher Weise werden in der Gruppe mit Informationen ($n=225$) die vier Untergruppen entsprechend dem Informationsgehalt (Diabetiker, Nachuntersuchte, Verstorbene, ohne sichere Information) miteinander verglichen (Tab. 4). Zunächst fällt auf, daß die Gruppe der inzwischen Verstorbenen ursprünglich ein signifikant höheres Alter ($p<0,55$) im Vergleich zu anderen Gruppen aufwies. Weiter zeigt sich, daß die Gruppe der inzwischen medikamentös eingestellten Diabetiker bei der Erstuntersuchung ein signifikant höheres Körpergewicht besonders gegenüber der nachuntersuchten Gruppe und derjenigen ohne sichere Information hatte ($p<0,05$). Außerdem war in dieser Gruppe der inzwischen medikamentös behandelten Diabetiker der 2-Std.-Wert im oralen Glukosetoleranztest signifikant höher als in der nachuntersuchten Gruppe der Verstorbenen ($p<0,05$). In den weiteren Basisdaten waren dagegen die Ergebnisse der Erstuntersuchung der nachuntersuchten Gruppe und der medikamentös behandelten Diabetiker absolut vergleichbar

mit der Gruppe, über die nur unsichere Informationen existierten. Insbesondere gilt dies für das Verhältnis fraglich pathologischer Glukosetoleranz zu eindeutig pathologischer Glukosetoleranz bei der Erstuntersuchung.

Die Änderung in der Glukosetoleranz über einen mittleren Zeitraum von 11 Jahren (10,8 - 11,3 Jahre, Konfidenzintervall für $p < 0,05$) bei diesen Nachuntersuchten ($n=72$) bzw. inzwischen medikamentös eingestellten Diabetikern ($n=30$) zeigt Tabelle 5.

In beiden Gruppen mit früher fraglich pathologischer bzw. pathologischer Glukosetoleranz kam es in etwa 61% zu einer Verschlechterung.

Betrachten wir zunächst die Gruppe mit früher fraglich pathologischer Glukosetoleranz näher. Hier entwickelten 13 von 51 Patienten inzwischen einen manifesten Diabetes mellitus (25,5%). Einer davon wurde mit Insulin, fünf weitere mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt; zusätzlich wurden 7 Personen durch einen 2-Stunden-Wert über 200 mg/dl bei der Nachuntersuchung (OGTT) als manifeste Diabetiker eingestuft. Dies entspricht einer Inzidenz von 2,3 pro Jahr. Bei 18 Personen verschlechterte sich die Glukosetoleranz zu einer nun eindeutig pathologischen Glukosetoleranz (35,3%). Weitere 18 wiesen erneut eine "fraglich pathologische" Glukosetoleranz auf, wohingegen sich nur bei zwei Personen die Glukosetoleranz normalisierte (Tab. 5).

In der Gruppe mit früher pathologischer Glukosetoleranz (subklinischer Diabetes mellitus) entwickelten 31 von 51 (60,8%) einen manifesten Diabetes. Vier waren inzwischen mit Insulin, 20 mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt, sieben weitere wurden durch einen zwei-Stunden-Wert über 200 mg/dl im Wiederholungs-OGTT als Diabetiker eingestuft. Bei einem mittleren Beobachtungsintervall von elf Jahren entspricht dies einer Manifestationsrate des Diabetes von 5,5% pro Jahr. Sechs der 51 Personen mit früher pathologischer

Glukosetoleranz (11,8%) hatten bei der Nachuntersuchung eine unverändert pathologische Glukosetoleranz. Bei 14 Personen (27,4%) verbesserte sich die Glukosetoleranz in den nach neueren Kriterien nicht mehr pathologischen Bereich.

Betrachten wir nun die Gewichtsentwicklung der beiden Gruppen mit früher fraglich pathologischer Glukosetoleranz und pathologischer Glukosetoleranz hinsichtlich absoluter Gewichtsentwicklung und Gewichtsprozenten bezogen auf Sollgewicht in die neu entstandenen Untergruppen grenzwertig pathologische Glukosetoleranz, pathologische Glukosetoleranz und Diabetes (Tab. 6), so zeigt sich lediglich bei den inzwischen manifesten Diabetikern mit früher bereits pathologischer Glukosetoleranz eine signifikante geringe Gewichtsverminderung von 3-4 kg. Ansonsten fanden sich in der Zwischenzeit keine signifikanten Veränderungen in relativem oder absolutem Körpergewicht. Nimmt man dagegen zum Vergleich die individuelle Gewichtsentwicklung zur individuellen Glukosetoleranzänderung, so zeigt sich, daß Patienten mit konstantem oder sogar wachsendem Übergewicht in deutlicherem Maße zur Verschlechterung der Glukosetoleranz neigen als solche ohne dauerndes Übergewicht (Tab. 7). Dabei kam es bei 36 von 47 Patienten (77%) mit dauerndem Übergewicht (Durchschnittsübergewicht 140,4% des Sollgewichtes, 133,1 - 147,7 für $p < 0,05$) zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz, während von 36 Personen ohne konstantes Übergewicht nur 16 (44%) eine Verschlechterung ihrer Glukosetoleranz zeigten. Dagegen ist zwischen den Nüchternwerten von Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden bei der Nachuntersuchung kein Zusammenhang zur Veränderung der Glukosetoleranz erkennbar (Tab.8).

Aus den Abbildungen 3 und 4 sind die Blutglukosebelastungskurven bei allen nachuntersuchten Patienten mit jeweils

früher pathologischer und fraglich pathologischer Reaktion zu ersehen. Gleichzeitig sind jeweils auch die Seruminsulinkonzentrationen während der Belastungstests in den Jahren 1979 / 80 aufgezeigt. Dabei wurde erneut so vorgegangen, daß die Gruppe mit früher fraglich pathologischem Ergebnis und die mit damals pathologischer Glukosetoleranz jeweils nach ihrem Ergebnis bei der Nachuntersuchung erneut in drei Untergruppen aufgeteilt wurden. Für die jeweils drei Untergruppen wurden Blutglukosekonzentrationskurven während des Wiederholungstests ergänzt durch die Kurve der jeweils gleichen Patienten bei der Erstuntersuchung. Gemäß den Kriterien, die für die ursprüngliche Einteilung maßgeblich waren (Tab. 1) sind die Nüchtern- und Zwei-Stunden-Werte der ursprünglichen Glukosetoleranzkurven in allen Untersuchungsgruppen nahezu identisch. Jedoch sind die Zwischenwerte bei denjenigen Personen mit ehemals fraglich pathologischer Reaktion sogar signifikant höher, deren Glukosetoleranz sich inzwischen verschlechterte. Dagegen erlauben die Seruminsulinkonzentrationskurven bei der Kontrolluntersuchung keinerlei Zuordnung zu den jeweils neu entstandenen drei Untergruppen.

In der Gruppe der Patienten mit ehemals pathologischer Glukosetoleranz unterscheiden sich die jeweils neu entstandenen Untergruppen - jetzt normal oder fraglich pathologisch, jetzt pathologisch, jetzt diabetisch - weder in der ursprünglichen Glukosetoleranzkurve noch in den Insulinkonzentrationen der Nachuntersuchung signifikant.

B. Gesonderte Besprechung der Ergebnisse von Patienten
mit bereits 1966 - 1970 diabetischer Glukosetoleranz

Von 63 in den Jahren 1966 - 1970 untersuchten Patienten (100%) mit diabetischer Glukosetoleranz (120 Min.-Wert > 200 mg/dl) konnten lediglich über 25 Patienten (40%) nähere Informationen gesammelt werden. (Abb.2b). 12 Personen (19%) waren inzwischen verstorben. Zwei Patienten schätzten sich als mit Diät alleinbehandelte Diabetiker ein (unsichere Beantwortung des Fragebogens) und verweigerten eine Nachuntersuchung (3,2%). Ein Patient wurde mit einem oralen Glukosetoleranztest nachuntersucht. Nach deutlicher Gewichtsreduktion (von 136,5% auf 103,5% des Idealgewichtes) war die Glukosetoleranz bei niedrigerem Nüchternwert nach wie vor deutlich pathologisch (120 Min.-Wert > 200 mg/dl). Weitere zehn Patienten (15,9%) berichteten, daß sie inzwischen neben einer Diät auch medikamentös eingestellt seien (davon neun mit oralen Antidiabetika, ein Patient mit Insulin). Der Abstand der ersten medikamentösen Behandlung vom ursprünglichen Provokationstest der Jahre 1966 - 1970 betrug dabei im Mittel 3,4 Jahre ($n=9$).

Die Gruppe der Diabetiker, über die wir nähere Angaben besitzen, unterscheidet sich in den Grunddaten nicht wesentlich von derjenigen, über die wir keine neue Information sammeln konnten ($n=38$) (Tab. 9) (unbekannt verzogen oder keine Antwort auf Fragebogen).

Trotz erheblicher Gewichtsreduktion kam es bei einem Patienten mit früher diabetischer Glukosetoleranz zu keiner Verbesserung der Glukosetoleranz. Alle anderen Patienten, über die wir genauere Angaben besitzen ($n=10$) mußten inzwischen nach durchschnittlich 3,4 Jahren auf eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingestellt werden.

C. Abbildungen und Tabellen

Tab. 1 Diagnostische Kriterien für den oralen
Glukosetoleranztest:
(100 g Glukose-Provokationsdosis, Abnahme
im Kapillarblut) in dieser Studie

fraglich pathologische Glukosetoleranz:
(equivocal glukose tolerance)
120 Min.-Wert
120 - 140 mg/dl
und bzw. oder zumindest
ein Zwischenwert
(30, 60, od. 90 Min.)
über 160 mg/dl

pathologische Glukosetoleranz:
(impaired glucose tolerance)
120 Min.-Wert
140 - 200 mg/dl

Diabetes mellitus: 120 Min.-Wert
 > 200 mg/dl

Tabelle 2:

Fragebogen

Bei Ihnen wurde im Jahre 19.. ein Zuckerbelastungstest im Krankenhaus München-Schwabing durchgeführt, der damals ein nicht normales Ergebnis zeigte.

Erlauben Sie uns bitte, folgende Fragen an Sie zu stellen:

Besteht bei Ihnen inzwischen eine Zuckerkrankheit?

Wenn Ja,

☐

- 1) seit 19..
- 2) welche Therapie wird bei Ihnen durchgeführt
☐ Diät und Tabletten
☐ Diät und Insulin
- 3) Ihre Körpergröße cm
- 4) Ihr jetziges Gewicht ... Kg (ohne Kleidung)
- 5) Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..

Wenn nein,

☐

rufen Sie uns bitte an unter der Rufnummer München (089) 3801 7401 (werktags zwischen 8 und 16 Uhr). Wir können dann einen Untersuchungstermin vereinbaren. Beantworten Sie uns aber zunächst folgende Fragen:

- 1) Leiden Sie in letzter Zeit unter vermehrtem Durst?
☐ ja ☐ nein
- 2) Müssen Sie gehäuft Wasserlassen?
☐ ja ☐ nein
- 3) Ihre Körpergröße ... cm
- 4) Ihr derzeitiges Gewicht Kg (ohne Kleidung)
- 5) Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..
..... wie oft am Tage? ... seit wann? 19..

Sollten Sie nicht in der Lage sein an der Untersuchung teilzunehmen, bitten wir Sie oder einen Ihrer Angehörigen, den Fragebogen dennoch (ev. mit ergänzenden Angaben) ausgefüllt zurückzuschicken.

Tabelle 3:

Vergleich der Basisdaten von Patienten mit und ohne Information bei Nachuntersuchung (1966-70 fgl.path. od path. GT)		Durchschnitt und S.E.M.)				
Gruppe	n	Alter in Jahren	Körpergewicht % des Sollgewichtes	Blutglukose im Kapillarblut während OGTT (66/70) m		
				0	30	60 90 120 Min.
Mit Information	225	49,9 ± 1,0	124,4 ± 1,8	97 ± 2,3	177 ± 2,6	187 ± 2,6 161 ± 2,4 137 ± 2,0
Ohne Information	319	44,9 ± 0,9	119,4 ± 1,5	96 ± 0,9	178 ± 1,7	178 ± 2,3 156 ± 2,0 136 ± 1,5

Tabelle 4:

Vergleich der Basisdaten von Patienten mit Informationen bei der Nachuntersuchung (n=225, Durchschnitt und SEM) mit fgl.path. GT od. path. GT 66/70									
n		Alter in Jahren	Körpergewicht des Sollgewichtes	Blutglukose im Kapillarblut während des OGTT (66/70) in mg/dl					Zeitintervall in Jahren
				0	30	60	90	120 Min.	
nachuntersucht durch OGTT	72	43.2 +1.6	118 +3.2	98 +1.8	175 +4.1	178 +4.4	151 +3.9	130 +3.4	10.8 +0.2
Diabetes mit oraler Med.od. Insulin	30	52 +2.1	139 +5.6	106 +4.1	179 +6.9	206 +5.2	184 +5.8	156 +4.6	11.6 +0.2
verstorben	46	61 +1.6	125 +2.8	95 +2.1	181 +4.5	201 +6.4	163 +5.4	128 +4.6	-----
ungenau Information	77	49 +1.8	122 +2.6	95 +1.8	175 +4.1	181 +4.2	160 +4.4	141 +3.3	11.1 +0.15

Tabelle 5:

Veränderung der Glukosetoleranz über mittleren Zeitraum vor 11 Jahren bei Patienten mit ursprünglich grenzwertig pathologischer oder pathologischer Glukosetoleranz.

<u>Ursprüngliche Einteilung 1966 - 70</u>	<u>Nachuntersuchung 1979 /80</u>
Grenzwertig pathologisch: (100%, n=51)	39,2%, n=20, <u>grenzwertig path.</u> od. <u>normale GT</u>
120 Min.-Wert 120 - 140 mg/dl	35,3%, n=18, <u>pathologischer GT</u>
und /oder	120 Min.- 140 - 200 mg/dl
30, 60, 90 Min. > 160 mg/dl	25, %, n=13, <u>DIABETES MELLITUS</u> 120.-Wert > 200 mg/dl oder orale Med. oder Insulin
patholog. GT (100%, n=51)	27,4%, n=14, <u>grenzwertig path.</u> oder <u>normale GT</u>
120 Min.-Wert 140 - 200 mg/dl	11,8 %, n=6, <u>pathologische GT</u>
	60,8%, n=31, <u>DIABETES MELLITUS</u>

Tabelle 6.

Änderung des Körpergewichtes von Patienten mit ursprünglich grenzwertig pathologischer Glukosetoleranz (Durchschnitt und SEM)

Nachuntersuchung 1979 / 80				ursprüngliche Gruppen 1966-70	
				grenzwertig path.Glukosetoleranz	
N Körpergew. % SG Kg				Körpergewicht % SG Kg	
grenzwertig path.	GT 20	112	68,6	113	68,2
		+2.6	+2.3	+3.7	+3.1
path.	GT 18	119	72,3	121	72,0
		+5.4	+2.7	+6.3	+3.6
DIABETES	13	124	74.7	130	77,3
		+4.5	+3.0	+7.7	+3.7
				path. Glukosetoleranz	
N Körpergew. %SG Kg				Körpergewicht % SG Kg	
grenzwertig path.	GT 14	119	76.0	128	79,2
		+9.8	+6.9	+12.5	+8.6
path.	GT 6	112	72.0	107	69,0
		+6.3	+5.1	+8.9	+5.6
DIABETES	31	129	73.6	136	77.8
		+4.3	+2.0	+5.5	+2.9

% SG = % des Sollgewichtes

Tabelle 7: Änderung des individuellen Körpergewichtes im Bezug zur Änderung der Glukosetoleranz

(Prozentzahlen in Klammern)					
Körpergewicht		grenzwert. pathol.	GT 1966 - 70 FOLLOW-UP	pathol. GT 1966 - 70 1979/80	TOTAL
1966 - 70	1979 /80	unverändert/ verbessert	verschlechtert	unverändert/ verbessert	
N	= N	5 (6.0)	6 (7.2)	5 (6.0)	19 (22.9)
N	< Üb.Gew.	1 (1.2)	0	2 (2.4)	4 (4.8)
Üb.G.	> N	4 (4.8)	2 (2.4)	3 (3.6)	13 (15.7)
Üb.G.	= Üb.G.	5 (6.0)	14 (16.9)	6 (7.2)	43 (51.8)
Üb.G. ^x	< Üb.G	0	1 (1.2)	0	4 (4.8)
		15 (18.1)	23 (27.7)	16 (19.3)	83 (100)

N = Normalgewicht = 110 % des Idealgewichtes.

Üb.G. $\cong$ 110 % des Idealgewichtes.

Üb.G.^x = Änderung um mehr als 10% des Idealgewichtes (Gewichtszunahme in der Übergewichtsklasse)

Tabelle 8: von Patienten mit ursprünglich pathologischer Glukosetoleranz
(Durchschnitt und SEM, Zahl der Patienten in Klammern)

Nachuntersuchungs- Gruppen	Cholesterin mmol/L	HDL-Cholesterin	Triglyceride	Körpergewicht % des Idealgewichtes 1979/80	Körpergewicht % des Idealgewichtes 1966/70
fragl.path.GT	5.36±0.45 (8)	1.21±0.30 (8)	1.56±0.22 (8)	119±9.8 (12)	128±12.5 (12)
path.GT	6.06±0.67 (4)	0.75±0.10 (4)	2.67±0.76 (4)	112±6.3 (6)	107±8.9 (6)
diabetische GT	6.24±0.51 (6)	0.92±0.09 (6)	2.06±0.34 (6)	129±4.3 (31)	136±5.5 (29)

Tabelle 9: Vergleich der Basisdaten von Patienten mit genauen Daten, unsicheren Informationen und ohne Information bei der Nachuntersuchung 79/80 und bereits 66/70 diabetische Glukosetoleranz.

Gruppe	Untersuchungsabstand in Jahren	N	Durchschnittsalter in Jahren	Körpergewicht in % des Sollgewichts	1966-70	1979-80	0	30	60	90	120 Min.
Wiederholungsuntersuchung durch OGTT 1979/80	11.1	1	64.9	103.5%	136.5%	103.5%	123 (106)	236 (192)	238 (214)	237 (251)	248 (281)
mittlerweile Diabetiker mit oraler Medizin (9) od. Insulin (1)	10.8 (+0.5)	10	59.7 (+3.10)	116.3% (+3.58)	143.6% (+4.74)	116.3% (+3.58)	139.0 (+10.9)	236.7 (+12.73)	275 (+13.64)	273.1 (+12.66)	256.9 (+18.11)
verstorben	---	12	61.8 (+4.16)	---	132.1% (+7.3)	---	114.9 (+6.27)	186.8 (+10.03)	227.7 (+10.02)	235.7 (+14.53)	230.6 (+11.00)
ungenau beantworteten im Fragebogen	10.7 (+0.7)	2	70.5 (+9.80)	101.3 (+26.8)	106.8% (+4.90)	101.3 (+26.8)	108 (+0)	240 (+10.0)	253 (+17.0)	270.5 (+20.5)	204 (+4.0)
Summe der Patienten mit Informationen.	10.7 (+0.28)	25	61.8 (+2.43)	113.0 (+3.95)	130.1% (+3.95)	113.0 (+3.95)	125.3 (+5.60)	213 (+8.56)	249.2 (+8.48)	253.5 (+9.28)	239.7 (+9.32)
Patienten ohne Information, ohne Antwort od. unbekannt verzogen.	-	38	54.4	---	125.4	---	128.4 (+6.93)	216.2 (+10.0)	258.5 (+9.55)	254.4 (+9.12)	247.4 (+9.03)

Tabelle 10 a:

Prospektive Entwicklung eines manifesten Diabetes oder eines subklinischen Diabetes (gestörte Glukosetoleranz) bei vorher pathologischer bzw. ver-dächtigter Glukosetoleranz.

Auswahlkriterien	g Glukose oral	Nachuntersuchung (Jahre)	Entwicklung eines manifesten Diabetes * oder einer gestörten Glukosetoleranz **
O'Sullivan, Mahan 1968 (31)	100	1 - 12 Ergebnisse errech- net für eine 10-Jahres-Periode	1. 52,5 % 2. 27,3 %
Strauss, Hales 1974 (37)	50	5	28,6 % ^{xx}
Birmingham Diabetes Survey 1976 (33)	50	10	45 % ^x
	50	10	24 % ^{xx}
Jarret et al. 1979 (16)	50	5	14,9 % ^x
O'Sullivan 1979 (32)	100	17-23	41,1 % ^x
Toeller et al. 1979 (38)	100	10	54 % ^x
Sartor et al. 1980 (36)	30/qm Körperoberfl.	11, 3 (9,3 - 13,6)	29 % ^x
Köbberling et al. 1980 (22)	75	10	18,9 % ^x
Vorliegende Unter- suchung (teilweise 1980 veröffentlicht (13)	100	11	60,8 % ^x
	100	11	35,3 % ^{xx} 25,5 % ^x

Tabelle 10 b:

	Auswahlkriterien	g Glukose	Nachuntersuchung	Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus
Agner et al. 1982 (1)	2h-Wert 120-180 mg/dl Alter 70 Jahre von n=23	1g/kgKG max. 70g	10 Jahre	20 %
Beaty, J.V.Neel and S. Fajans 1982 (2)	2h-Wert 140-200 mg/dl Verwandte ersten Grades von nicht insulinabh. Diab. von n=46	1,75g/kg des Sollge- wichtes	1-27 Jahre (7,97 J.)	32 %
Keen, Jarrett 1982 (19)	2h-Wert 120-199 mg/dl von n=241	50 g	10 Jahre	15 %
Rosenbloom et al. 1982 (34)	1h-Wert >148 mg/dl 2h-Wert >129 mg/dl Geschwister von Pat. mit insulinabh. Diab. von n=44	1,75mg/kgKG max. 75 g	3 Mon. - 7 Jahre	13,6 % insulinbed. Diabetes mellitus
Sasaki et al. 1982 (35)	2h-Wert 140-200 mg/dl von n=13	50 g	7 Jahre	38,5 %

Tabelle 11:

Diabetes - Inzidenz pro Jahr in der Gesamtbevölkerung
und bei Patienten mit subklinischem Diabetes
(impaired glucose tolerance)

Allgemeinbevölkerung	Diabetesmanifestation pro Jahr bei vorher subklinischem Diabetes mellitus (Beobachtungsraum 5-11 Jahre)
USA: 0,3 % *	5,2 % (O'Sullivan , 1968)
Schweden: 0,14 % *	4,5 % (Birmingham , 1976)
	3,0 % (Jarrett, 1979)
	5,4 % (Toeller, 1979)
	2,6 % (Sartor, 1980)
	1,9 % (Köbberling, 1980)
	5,5 % (vorliegende Untersuchung) *
	1,5 % (Keen, 1982)
	5,5 % (Sasaki, 1982)
	2,0 % (Agner, 1982)
	4,1 % (Beaty, 1982)

* Mittelwerte aller
Altersklassen

* 1980 teilweise veröffentlicht (13)

Abb. 1 Zusammensetzung des Untersuchungsgutes (1966-1970)

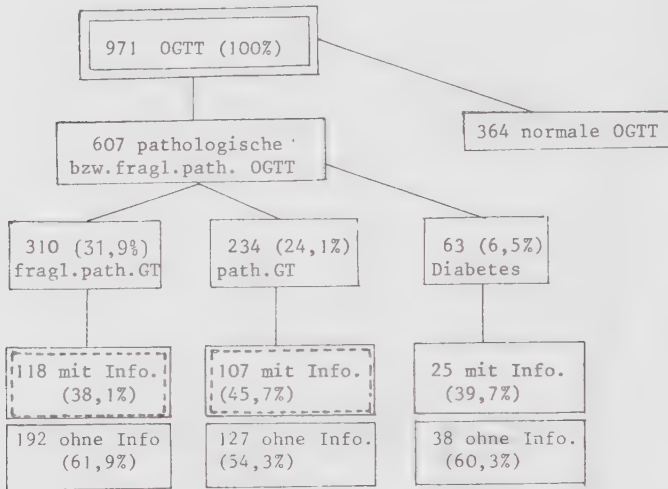
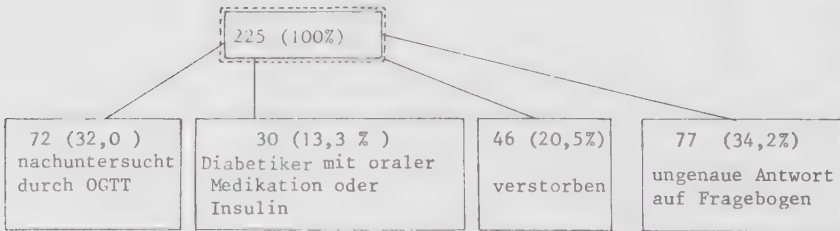


Abb. 2 Erhebungen 1979/80 bei Patienten mit fraglich path. oder pathologischer Glukosetoleranz 1966-1970:

a)



b) Erhebungen 1979/80 bei Patienten mit diabetischer Glukosetoleranz 1966 - 1970

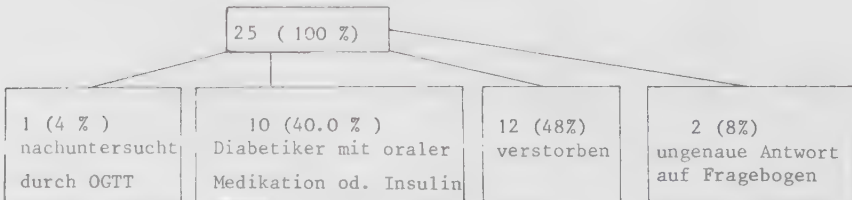


Abb. 3 Glukosetoleranztest-Kurven in Gruppen mit ursprünglich grenzwertig path. GT

Blutglukose im Kapillarblut bei Vor- und Nachuntersuchung sowie immunoreaktiv best. Seruminsulin (Nachuntersuchung)

Einteilung in neue Gruppen verbessert od. gleich entsprechend nun normal oder grenzwertig path.-path. = verschlechterte GT, - Diabetes.

Alle drei Zwischenwerte im ursprünglichen OGTT sind in der Gruppe der späteren Diabetiker (rechts) signifikant höher als in der bei der Nachuntersuchung erneut grenzwertig path. od. normale GT-Gruppe. Bei der Gruppe mit Verschlechterung zur path. GT ist nur der 90-Min.-Wert in der ursprünglichen Glukosebelastung signifikant höher ($p < 0,05$).

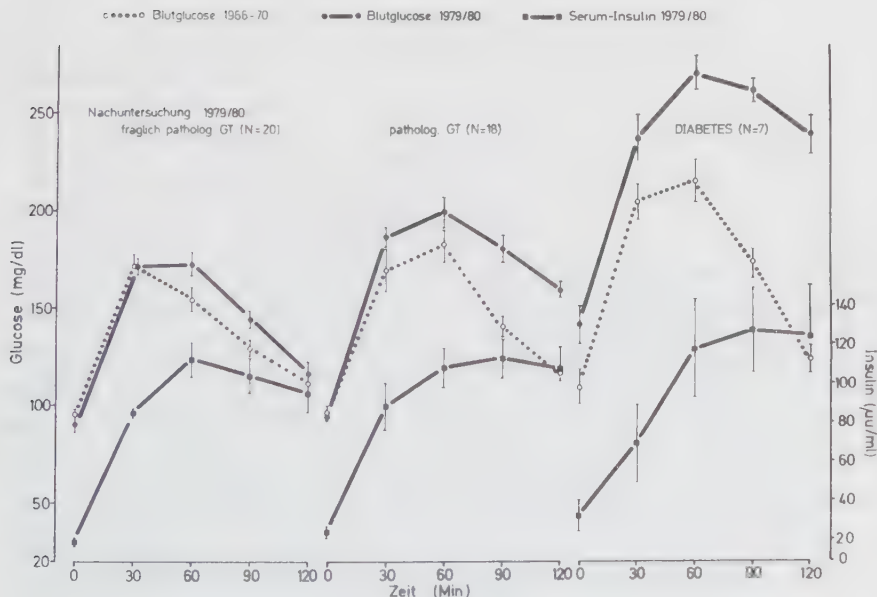
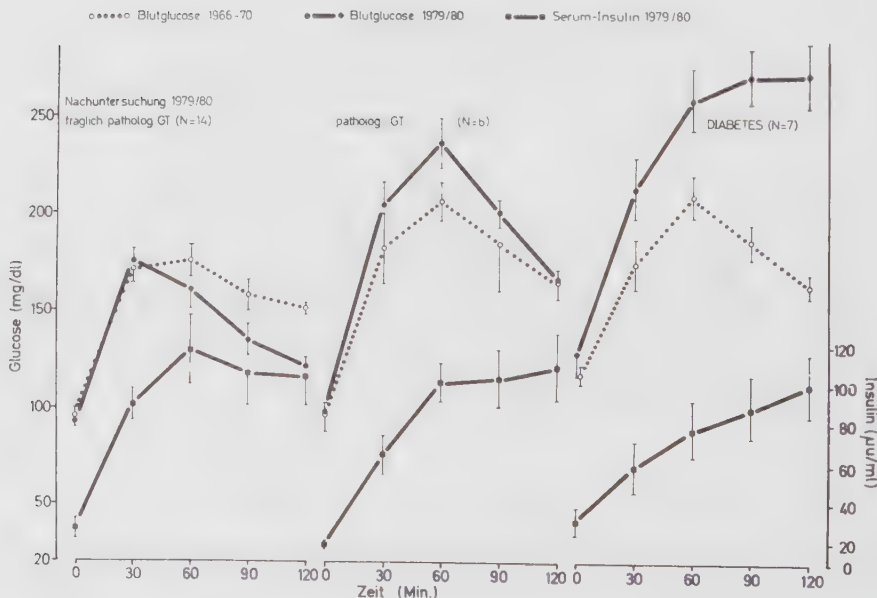


Abb. 4 Glukosetoleranztestkurven in Gruppen mit ursprünglich path. GT.

Blutglukose im Kapillarblut bei Vor- und Nachuntersuchung sowie immunoreaktiv best. Seruminulin (Nachuntersuchung)

Einteilung in neue Gruppen verbessert entsprechend nun grenzwertig path. oder normal,- gleich entspr. nun path. GT wiederholt, - verschlechtert = nun Diabetes.

Keine signifikanten Unterschiede in ursprünglicher GT !



4. Diskussion

Bei entsprechender Symptomatik und Anamnese ist das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus leicht durch die Bestimmung von Blutzucker sowie durch Testung des Spontanurins auf Glukose und Aceton nachzuweisen. Die Diabetesdiagnose kann gestellt werden, wenn ein Blutzucker von 160 - 180 mg /dl und mehr (Kapillarblut) sowie eine Glukoserie nachweisbar sind. Bei Bestimmung des Nüchternblutzuckers, der in der bisherigen Diagnostik nur eine untergeordnete Bedeutung hatte, wird ein Glukosewert im Kapillarblut unter 100 mg/dl als normal, ein Wert über 130 mg /dl als sicher pathologisch angesehen (10, 12). Nach den neuen Empfehlungen der WHO, welche auf den Vorschlägen anglo-amerikanischer Arbeitsgruppen beruhen (25, 29, 42) gelten ein als Stichprobe entnommener Glukosewert im venösen Plasma von 200 mg/dl und mehr (um 11 mmol/l) oder Nüchternwerte von 140 mg/dl und mehr (um 8 mmol/l) als beweisend. Im Tagesverlauf gewonnene Zuckerwerte (venöses Plasma) unter 140 mg/dl (um 8 mmol/l) sowie Nüchternwerte unter 100 mg/dl (um 6 mmol/l) sollen eine Diabetesdiagnose ausschließen. Ein Problemstellen jedoch nach wie vor Werte dar, die in den doch breiten Zwischenbereich insbesondere bei Nüchternblutzuckerbestimmungen (100 - 130 mg/dl) fallen. Zudem ist der postprandiale Zustand nicht genau zu definieren. Unterschiede bestehen insbesondere in der Zusammensetzung der Testmahlzeit und der damit verbundenen unterschiedlichen Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels in der darauffolgenden Zeit. (nach 1 bis 2 h). Dies hat auch bei den postprandialen Werten zu großen Verdachtsbereichen geführt (WHO - bei Stichproben entnommene Glukosewerte in venösem Plasma unter 140 mg/dl normal - über 200 mg/dl diabetisch). Europäische Empfehlungen (10, 12) laufen darauf hinaus,

Werte unter 130 mg/dl im Kapillarblut eine Stunde nach einer nicht definierten Testmahlzeit als normal, reproduzierbare Glukosewerte über 180 mg/dl als diabetisch anzusehen. Seit weit über einem Jahrzehnt ist nun in solchen "Zweifelsfällen" und aus anderen Gründen ein oraler Glukose-Provokationstest eingeführt, um dadurch das Ausmaß der Entgleisung des Blutglukose-Regulationssystems unter definierten Bedingungen nachzuweisen bzw. eine solche auszuschließen. Störungen in diesem System konnten so frühzeitig erkannt und eine regelmäßige Kontrolle ggf. auch Therapie dieser Personengruppe eingeleitet werden. Da der orale Glukosetoleranztest so rasch zu den am häufigsten durchgeführten Funktionsproben in der Medizin zählte, wurde bereits 1965 von einem Experten-Komitee der WHO der Versuch unternommen, Standardbedingungen für den Test zu erarbeiten. Über sie besteht auch heute noch weitgehend Einigkeit.

Als wichtige Vorbedingung bei allen Provokationstests wurde eine kohlehydratreiche Ernährung mit ca. 250 g Kohlehydratanteilen täglich über wenigstens drei Tage vor dem Test herausgestellt. Außerdem wurde die Wichtigkeit der oralen Glukoseverabreichung wegen der physiologischen Testbedingungen betont. Die Provokationsdosis war jedoch von Anfang an umstritten. Damals wurde von der WHO eine Dosis von 50 oder 100 g Glukose zur Diagnostik diabetischer Frühstadien vorgeschlagen. In der Bundesrepublik Deutschland hat sich inzwischen die Belastungsdosis von 100 g Glukose bzw. einer entsprechenden Menge an Oligosacchariden im Gegensatz zu 50 g - Glukose als zweckmäßigste Provokationsdosis für die Testdauer von 2 Std. weitgehend durchgesetzt. 1980 wurde allerdings durch die WHO willkürlich eine "Kompromissdosis" von 75 g empfohlen, zur Diagnose des Gestationsdiabetes jedoch die Dosis von 100 g beibehalten. Da nach neueren Feststellungen (10) nur eine orale

Standardddosis von 100 g Glukose bzw. eines Oligosaccharid-gemisches - im Gegensatz zur kleineren Glukosemenge -eine auch nach 2 Stunden nach Glukoseapplikation sichere Stör-ung der Glukosehomöostase garantiert und somit eine bessere Beurteilung und Reproduzierbarkeit des Testsermöglich-t, wurde bei den Nachuntersuchungen 1979 / 80 erneut eine Provokationsdosis von 100 g Glukose verwendet wie auch bereits in den Untersuchungen 1966 - 1970.

Bezüglich der Auswertungskriterien des OGTT gab es in der Zwischenzeit keine wesentliche Veränderung. Insbesondere kann nach wie vor bei einem 2 - Stundenwert von 140 mg/dl und mehr im Kapillarblut von einer "gestörten Glukosetoleranz" gesprochen werden. Wichtig ist lediglich, daß inzwischen der bisher übliche Verdachtsbereich (equivocal glucose tolerance) entfällt und daß die gestörte Glukosetoleranz nach oben hin gegen den manifesten Diabetes durch einen 2-Stunden-Wert von 200 mg/dl abgegrenzt wird.

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden die bisherigen Kriterien mit einem fraglich pathologischen Bereich beibehalten und zusätzlich das neue Kriterium mit diabetischer Glukose-toleranz über 200 mg/dl im 2-Stundenwert nachträglich aufge-nommen. Beide Gruppen wurden jedoch getrennt bewertet. Nach der bisherigen Einteilung des Diabetes mellitus, welche im wesentlichen auf den Vorschlägen der WHO aus dem Jahre 1965 beruhte, konnte neben dem manifesten Diabetes mellitus ein Vorstadium, das des potentiellen Diabetes oder Prea-diabetes sowie des Stadium der gestörten Glukosetoleranz mit pathologischen Werten nach Glukosebelastung - bekannt als subklinischer Diabetes mellitus (asymptomatischer oder chemischer Diabetes) unterschieden werden (41). Nach neuen Vorschlägen der WHO aus dem Jahre 1980 soll neben einer neuen Definition von Risikoklassen der Begriff "subklinischer Diabetes mellitus" aufgegeben und durch den Begriff

"impaired glucose tolerance"-also "gestörte Glukosetoleranz" ersetzt werden.

Ursache für diese Umbenennung und Neubewertung war eine langanhaltende und noch immer fortdauernde kritische Diskussion um die prognostische Bedeutung einer gestörten Glukosetoleranz, die im Vorstadium im Gegensatz zum manifesten Diabetes seltene Entwicklung diabetesspezifischer Komplikationen im Sinne einer Mikroangiopathie sowie psychologische Momente. Hauptpunkte der bisherigen Kritik waren außerdem eine Überdiagnose des Diabetes bei zu niedrig angesetzten Kriterien der Glukosetoleranz. Die lebhafteste Diskussion ist besser verständlich, wenn man sich vorstellt, welche unterschiedlichen Forderungen an diesen Funktionstest gestellt wurden: Charakterisierung der aktuellen Stoffwechsellage (Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, gesund); Aussage über die Prognose einer gestörten Glukosetoleranz bezüglich einer späteren Manifestation eines Diabetes mellitus; Aussage über das Risiko im Hinblick auf begleitende Komplikationen.

Einer der wichtigsten Punkte der Kritik am bisherigen diagnostischen Vorgehen in der Diabetesdiagnostik war der prognostische Wert einer oralen Glukosebelastung für die Manifestation eines Diabetes mellitus in einem bestimmten Zeitabschnitt. Er wurde als ungeeignet bezeichnet, die Entwicklung eines manifesten Diabetes mit ausreichender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen (4, 18, 20, 21, 29).

Diese Annahme hat ebenfalls zu Umbenennung des diabetischen Frühstadiums beigetragen. Bisher existieren nur wenige Langzeitstudien, die den natürlichen Verlauf einer gestörten Glukosetoleranz und damit die Berechtigung der bisherigen klinischen Lehrmeinung eines kontinuierlichen Überganges vom diabetischen Frühstadium (gestörte Glukosetoleranz - subklinischer Diabetes) zur manifesten Erkrankung untersucht

haben. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, den prognostischen Wert sowohl einer grenzwertig pathologischen als auch einer pathologischen Glukosetoleranz retrospektiv an sämtlichen uns vorliegenden Glukosetoleranztests aus den Jahren 1966 - 1970 zu überprüfen. Testbedingungen und Methoden sollten gleich sein und die Auswertung nach einheitlichen Kriterien erfolgen. Miteinbezogen wurden hierbei auch jene Patienten, die nach den neuen Empfehlungen bereits eine diabetische Stoffwechselsituation (2-Std.-Wert im OGTT > 200 mg/dl) aufwiesen. Bei den Kontrolluntersuchungen wurde zusätzlich Seruminsulin- und Lipidkonzentration mitberücksichtigt.

Bei dieser vorliegenden retrospektiven Studie wurden sämtliche in den Jahren 1966 - 1970 in der III. Med.-Klinik des Krankenhauses München-Schwabing durchgeführten oralen Glukosebelastungen erfasst. Insgesamt handelte es sich dabei um 971 Personen. Weiterverfolgt wurden jeweils nur die pathologischen Testergebnisse. (Abb. 1).

Da in diesen Jahren in München eine Diabetes-Früherfassungsaktion stattfand (26), wurden besonders viele Patienten mit Verdacht auf Diabetes mellitus überwiesen. Grund war z.B. eine Glukosurie oder eine familiäre Diabetesbelastung. Diese Tatsache und die bei den Funktionstestserhobenen Normalbefunde in 37,5% der Fälle ($n=364$) zeigen eine Vorselektion. Da jedoch Gegenstand der vorliegenden Untersuchung nur die Prognose einer gestörten Glukosetoleranz sowie des nach oben und unten anschließenden Grenzbereichs der Glukosetoleranz war, hat dieser Umstand eines selektierten Krankengutes für das Ergebnis keine Bedeutung. Ziel war ja lediglich, den individuellen Verlauf der Kohlehydrattoleranz zu untersuchen. Keineswegs ermöglicht dies epidemiologische Aussagen über das Vorhandensein milder Diabetesformen in der Allgemeinbevölkerung. Immerhin handelte es sich bei den in den Jahren

1966 bis 1970 durch OGTT untersuchten Personen nicht um ein wie in Kliniken sonst zu erwartendes teilweise immobilisiertes Krankengut sondern überwiegend um ambulante Patienten. Allerdings waren die Zusatzinformationen, die von dieser Personengruppe nach einem Zeitraum von ca. 10 Jahren noch generell verfügbar waren, nur Alter, Körpergröße und Gewicht.

Besonders wichtig in diesem Zusammenhang ist das relativ niedrige Durchschnittsalter im Auswertungszeitraum von 1966 - 1977. Es betrug z.B. bei den Personen mit fraglich pathologischer und pathologischer Glukosetoleranz $49,9 \pm 1,0$ Jahre und $44,9 \pm 0,9$ Jahre (Gruppe ohne Information aus den Jahren 1979 / 1980).

(Tab. 3). Bemerkenswert ist dabei auch das relativ geringe Übergewicht bei diesen beiden Gruppen von $124,4\% \pm 1,8\%$ (Gruppe mit Informationen) und $119,4\% \pm 1,5\%$ (Gruppe ohne Informationen) (Tab.3). Diese wenigen Zahlen beweisen, daß es sich bei den untersuchten Fällen keineswegs um negativ selektioniertes, das heißt überaltertes und extrem übergewichtiges Untersuchungsgut handelt. Hingegen waren Patienten mit bereits 1966 - 1970 diabetischer Glukosetoleranz, über die weitere Informationen zu erhalten waren. (Tab. 9) deutlich älter ($61,8$ Jahre $\pm 2,4$, $n=25$) und auch übergewichtiger ($130,1\% \pm 3,9\%$, $n=25$).

Ogleich von den in den Jahren 1966 bis 1970 ursprünglich wegen path. GTT oder fraglich path. GTT selektierten Personen ($n=544$) nur 102 (19%) nachuntersucht oder als manifeste Diabetiker eingeordnet werden konnten, erlauben also die statistischen Erhebungen die Annahme, daß die Untersuchungsergebnisse der Studie auch für das Gesamtkollektiv gelten müssen. Daß es sich bei dem nachuntersuchten Patientengut nicht um eine negative Selektion handelt, zeigt der Vergleich

der ursprünglichen Basisdaten (Tab. 3 und 4). Außer dem etwas niedrigeren Durchschnittsalter in der Gruppe "ohne Information" bei erneuter Anschrift (n=319) im Vergleich zur Gruppe, über die wir neue Informationen gewinnen konnten (n=225) fallen dabei insbesondere bei den früheren Glukosetoleranzkurven keine signifikanten Unterschiede auf.

Innerhalb der Personengruppe mit Informationen aus den Jahren 1979 / 80 (n=225) fällt bei dem Vergleich der Untergruppen (nachuntersucht, Diabetiker mit oraler Medikation oder Insulin, verstorben, ungenaue Information) besonders auf, daß die inzwischen medikamentös eingestellten Diabetiker bei der Erstuntersuchung ein signifikant höheres Körpergewicht, aber auch einen signifikant höheren 2-Stundenwert im oralen Glukosetoleranztest, insbesondere gegenüber Nachuntersuchten und Patienten mit ungenauer Information aufwiesen (Tab.4). Besonders bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist auch, daß der 2-Stundenwert des OGTT der Gruppe mit ungenauer Information (n=77) signifikant höher liegt als jener der durch OGTT nachuntersuchten Patienten (n=72), bei denen immerhin 19% manifeste Diabetiker neu entdeckt wurden. In der Gruppe mit ungenauer Information, welche eine Nachuntersuchung nicht durchführen ließ, dürfte somit ein nicht unansehnlicher Teil manifester Diabetiker verborgen sein, welcher vermutlich niedriger ist als jener in den Gruppen mit genauer Information (n=102, Nachuntersuchte und Diabetiker mit oraler Medikation oder Insulin.)

Die Patienten mit ungenauer Information (n=77) wollten sich einer Nachuntersuchung trotz mehrfachen Anschreibens nicht stellen, weil sie nach ihren Angaben von ihren Hausärzten ausreichend betreut würden. Auf die statistische Wertung der unsicheren Aussagen dieser Patienten mußte verzichtet werden, obwohl dadurch die Zahl der Diabetesmanifestation wohl eher etwas zu hoch erfaßt wurde.

Der hohe Verlust an Patienten ($n = 319$ von 544) im ursprünglich zur Verfügung stehenden Zahlenmaterial der Jahre 1966 - 1970 ist mit durch die retrospektive Anlage der Studie bedingt. Wie Tabelle 3 zeigt, ist bei dem niedrigeren Durchschnittsalter in der Gruppe ohne Information (also Personen mit jetzt unbekannter Adresse) nicht eine erhöhte Mortalität, sondern eine in Ballungszentren übliche erhöhte Bevölkerungsfluktuation als Hauptursache der nicht weiteren Verfolgbarkeit dieser Gruppe anzunehmen. Auf dem alleinigen Weg über die Bundespost konnten die neuen Adressen nach durchschnittlich mehr als 11 Jahren nicht in Erfahrung gebracht werden. Vergleichen wir andere ähnliche Studien, so zeigensich auch dort trotz prospektiver Anlage zunehmend hohe Ausfälle in Abhängigkeit von der Zeit der Nachuntersuchung. So war bei der O'Sullivan's Untersuchung 1979 (32) nach 17 - 23 Jahren nur noch 52% des ursprünglich ausgewählten Patientengutes registrierbar. Bei der Birmingham Diabetes Survey Studie von 1976 (33) konnten nach 10 Jahren von zunächst 808 Tests nur 435 überprüft werden. Bei der 1982 von Anger veröffentlichten Studie über Vorkommen und Verlauf von pathologischer Glukosetoleranz bei 70-jährigen (1) mußte wegen der excessiv hohen Mortalität in diesem Lebensalter nach 10 Jahren sogar ein Verlust von 58% des Untersuchungsgutes in Kauf genommen werden. In einer prospektiven 7-Jahresstudie von Sasaki bei Einwohnern von Osaka in Japan (35) fiel der Verlust mit über 59% der ursprünglich aufgenommenen Patienten sogar noch höher aus. Selbst bei der 5-Jahresstudie von Strauss und Hales (37) mußte schon ein Patientenverlust von 30% hingenommen werden.

Wenn man nun die Ergebnisse der vorliegenden 11 - Jahresstudie betrachtet, sollte die Entwicklung bei ehemals pathologischem, fraglich pathologischem GTT sowie bereits damals bestehendem leichtem manifesten Diabetes mellitus getrennt besprochen werden.

Da in den Jahren 1966 - 1970 die Ergebnisse der Tests anders bewertet wurden als heute (damals galt z.B. ein Zwischenwert über 180 mg/dl als pathologisch, ein 2h-Wert über 200 mg/dl doch nicht als sicher diabetisch) mußten alle ursprünglichen Toleranzkurven somit nach einheitlichen Maßstäben (Tab.1) neu bewertet werden. Auch bei der Zweituntersuchung 1979 / 80 wurde die gleiche Provokationsdosis von 100 g angewandt. Durchführung und Kriterien der Erst- und Zweituntersuchung waren somit gleich.

Bei den Nachuntersuchungen 1979 /80 hatten 31 von 51 Personen (=60,8%) mit früher pathologischer Glukosetoleranz (2-Stundenwert 140 -200 mg/dl) einen inzwischen manifesten Diabetes mellitus. 24 dieser Patienten mußten medikamentös behandelt werden. Bei sechs Personen lag unverändert ein subklinischer Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz) vor. Dagegen besserte sich nur bei 14 Personen (27,4%) die Glukosetoleranz (Tab.5).

Bei den wenigen vergleichbaren Studien in der Weltliteratur mit der gleichen Provokationsdosis von 100 g und in etwa gleichem oder längerem Beobachtungszeitraum zwischen den Untersuchungen fanden sich ähnliche Ergebnisse. So zeigte die von O'Sullivan 1968 veröffentlichte Studie (31) bei 52,5% der nach USPHS - Kriterien ausgewählten Patienten mit gestörter Glukosetoleranz die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus nach durchschnittlich 10 Jahren. In der ebenfalls von O'Sullivan nach einem Zeitintervall von 17 - 23 Jahren veröffentlichten Studie (32) zeigten 41% der Personen, welche nach USPHS-Kriterien ursprünglich eine pathologische Glukosetoleranz, jedoch einen Nüchternwert im venösen Blut unter 110 mg/dl aufwiesen, eine Verschlechterung, 28,7% bereits einen manifesten Diabetes mellitus. War der Nüchternwert über 110 mg/dl, kam es sogar in 82% der Fälle zu einer Verschlechterung, in 58,9% trat

bereits eine Diabetesmanifestation auf (Tab.10a). Auch in der 1979 von Toeller und Gries (38) veröffentlichten 10 - Jahresstudie bei massiv adipösen Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz nach Applikation von 100 g Glukose trat in 54% der Fälle in der Zwischenzeit eine Diabetesmanifestation auf. Liegt dagegen die Provokationsdosis niedriger wie z.B. bei den Untersuchungen von Sartor (36), Köbberling (22), Jarrett (16) und der Birmingham Diabetes Survey Studie (33) bzw. den jüngeren Arbeiten von Agner (1), Beaty (2), Keen (19) und Sasaki (35), ist eine absolute Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben, da ja insbesondere die 2-Stundenwerte bei niedrigeren Testdosen erheblich stärker streuen (10). Bei den genannten Untersuchungen wurden neben niedrigeren Testdosen unterschiedliche Auswahlkriterien der Glukosetoleranz verwendet. Bekanntlich führen ja bereits geringe Änderungen der Kriterien des OGTT zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen. Als Beispiel sei die von O'Sullivan 1968 publizierte Langzeitstudie erwähnt. Hier wurden sowohl die Kriterien nach Fajans und Conn als auch das Punktesystem nach Wilkerson (Kriterien des USPHS) angewandt. Zum Studienbeginn wurden mit dem "strengeren" USPHS-Kriterium (31) weniger Personen als pathologisch eingestuft als mit einem etwas niedrigeren Grenzwert. Bei den mit dem ersten Kriterium erfassten weniger Patienten mit schlechteren Toleranztests war am Ende der prospektiven Untersuchung die Anzahl der manifesten Diabetiker nahezu doppelt so hoch (52% gegenüber 27%). Ähnlich verhält es sich auch in der Birmingham-Diabetes-Survey-Studie von 1976. Bei einem Auswahlkriterium mit 2-Std.-Wert von mehr als 120 mg/dl werden im Vergleich zu einem 2-Std.-Wert unter 120 mg/dl nur ein Drittel der Personen mit auffälliger Glukosetoleranz erfaßt, dagegen eine fast doppelt so hohe Diabetesmanifestationsrate im gleichen Zeitraum von 10 Jahren (45% gegenüber 24%) aufgedeckt (Tab. 10 a). Beim

Vergleich der Ergebnisse der bisher vorgelegten prospektiven Studien fällt in diesem Zusammenhang auf, daß die Entwicklung eines Diabetes mellitus in den Untersuchungen mit Glukosebelastungen unter 100 g am niedrigsten angegeben wird, in denen die Eingangskriterien niedrig gehalten sind (Agner, Keen, Jarrett, Tab.10 a u. b) während sie bei Eingangskriterien mit 2-Std.-Wert über 140 mg/dl höher liegt (Beaty, Sasaki, Tab. 10 a u. b). Bei den bisher vorliegenden Studien mit gleicher Glukosebelastung von 100 g (O'Sullivan, Toeller, diese Studie) mit etwa gleichen Auswahlkriterien liegt die Diabetesmanifestationsrate pro Jahr im Schnitt bei 5,4%, bei den Untersuchungen mit Provokationsdosis unter 100 g liegt sie bei Eingangskriterien mit 2-Std.-Wert von über 140 mg/dl bei 3,8%, bei 2-Std.-Wert über 120 mg/dl nur bei 2,75%. Ein Sonderfall stellt sicher die Studie von Agner - mit excessiv hoher Mortalitätsrate bei 70-Jährigen dar - bei der die Diabetesmanifestationsrate pro Jahr bei vorbestehendem subklinischem Diabetes mellitus 2% betrug im Gegensatz zu 0,4% bei normaler Glukosetoleranz im Alter von 70 Jahren.

Wie zu erwarten ist, spielen natürlich auch die unterschiedlichen Kriterien einer Diabetesmanifestation sowie insbesondere auch das Beobachtungsintervall eine wesentliche Rolle. Die Birminghamstudie, die Untersuchung von Köbberling, die schwedische 10-Jahresstudie von Sartor sowie die Untersuchungen von Keen und Jarrett haben gezeigt, daß es bei einem subklinischen Diabetes mellitus (gestörte Glukosetoleranz) in Abhängigkeit von der Zeit zu einer Zunahme der Diabetesmanifestation kommt. Offensichtlich kommt es insbesondere nach einer Laufzeit von 5 - 6 Jahren zu einem deutlichen und kontinuierlichen Anstieg der Diabetesmorbidity.

Ein wesentliches weiteres Problem beim Vergleich der Studien ergibt sich auch und besonders durch die Selektion des

Patientengutes. So ist wohl die bei Jarrett aus zivilen Postangestellten zusammengesetzte Personengruppe (16) und die Verwandten von Diabetikern bei Köbberling (unveröffentlichte Altersstruktur) (22) nicht mit der Gruppe massiv adipöser mit pathologischer Glukosetoleranz von Toeller (38) zu vergleichen, noch weniger die speziellen Untersuchungen von Beaty (2) bei Verwandten ersten Grades von nicht insulinabhängigen Diabetikern bzw. Rosenblooms Studie (34) über die Prognose einer gestörten Glukosetoleranz bei Geschwistern von insulinabhängigen Diabetikern.

Die Langzeitergebnisse bezüglich Diabetesmanifestation der hier untersuchten Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz liegen nach Gesagtem in guter Übereinstimmung mit vergleichbaren ähnlichen Studien (gleiche Testdosis, Beobachtungsintervall von 10 Jahren, ähnliche Bewertungskriterien). Andere, unter sehr heterogenen Bedingungen entstandene Untersuchungen zeigten bei bestehendem subklinischem Diabetes mellitus wesentlich niedrigere Manifestationsraten. Aus allen Studien geht jedoch hervor, daß ein subklinischer Diabetes mellitus nicht zwangsläufig in das manifeste Stadium übergehen muß. Die Wahrscheinlichkeit entspricht aber in jedem Falle dem Mehrfachen im Vergleich zum Auftreten in der Durchschnittsbevölkerung. Bezüglich der Diabetesinzidenz (also Auftreten eines manifesten Diabetes pro Jahr) liegen für die Vereinigten Staaten und für Schweden entsprechende Zahlenangaben vor (31, 36), wobei die Inzidenz besonders mit dem Lebensalter ansteigt, ein Umstand, der auch gut in der Studie von Agner (1) zum Ausdruck kommt. Eine interessante vergleichende Studie besteht über das Auftreten von Diabetes mellitus und pathologischer Glukosetoleranz bei städtischer und ländlicher Bevölkerung der gemischt-rassigen Fiji-Inseln (3-fach höheres Auftreten in Städten) (44). Die Mittelwerte aller Alters-

klassen liegen in den USA bei 0,3%, in Schweden bei 0,14%. Die mittlere Diabetesinzidenz aller bisher verfügbaren 5-10 Jahresstudien beträgt dagegen 3,8% (Tab.11), speziell in dieser Studie wurde eine Inzidenz von 5,4% gefunden. Dies entspricht dem 10 - 40 fachen Risiko einer Diabetesmanifestation gegenüber der Durchschnittsbevölkerung.

Interessant ist auch die Langzeitentwicklung bei Patienten mit grenzwertig pathologischen Ergebnissen in den Jahren 1966 - 1970, also bei einem 2-Std.-Wert von 120 - 140 mg/dl und oder einem Spitzenwert bei 30, 60 oder 90 Minuten von > 160 mg/dl. Bei den nachuntersuchten 51 Patienten (in den Jahren 1979 / 80) kam es nach der vorliegenden Studie bei 13 Patienten (25,5%) zum Auftreten eines Diabetes mellitus. Sieben wurden bei der Kontrolluntersuchung mit Glukosetoleranztest neu entdeckt (Tab. 5, Abb. 3). Sechs waren medikamentös behandelt. Bei weiteren 18 Patienten (35,3%) kam es in der Zwischenzeit zu einer deutlichen Verschlechterung der Glukosetoleranz. Lediglich bei 20 Personen (39,2%) änderte sich die Glukosetoleranz nicht oder verbesserte sich. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang jedoch besonders, daß diejenigen Patienten mit inzwischen vorliegender Diabetesmanifestation in der Erstuntersuchung signifikant höhere Maximalwerte aufwiesen, als diejenigen, welche gleich blieben oder sich in der Glukosetoleranz etwas verschlechterten.

Teilweise vergleichbar hierzu sind die Ergebnisse der Birmingham-Studie (33) und der Untersuchungen von Strauss (37), wobei allerdings jeweils nur eine Testdosis mit 50 g Glukose eingesetzt wurde. Dabei lagen die Auswahlkriterien noch unter den in dieser Untersuchung für die fraglich pathologische Bewertung zugrundegelegtem Bereich (Tab. 1 u. 10a). Bei dieser Untersuchung entwickelten lediglich zwei von 28 Personen einen manifesten Diabetes mellitus, während bei

der Nachuntersuchung ein Drittel der Patienten eine gestörte Glukosetoleranz aufwies. Obgleich bei der 1976 veröffentlichten Birmingham Studie ebenfalls ein direkter Vergleich mit unserem Zahlenmaterial nicht möglich ist, da hier ein Grenzbereich mit Spitzenwerten über 180mg/dl aber 2-Std.-Werten unter 120 mg/dl zugrunde gelegt wurde, seien die Ergebnisse doch vollständigkeithalber erwähnt. In der Gruppe mit Spitzenwerten über 180 mg/dl (n=90) kam es immerhin auch in 24% der Fälle zu einer deutlichen Verschlechterung der Glukosetoleranz im Sinne eines subklinischen Diabetes mellitus, während lediglich ein Patient einen manifesten Diabetes mellitus entwickelte. Bei 35,6% war die Glukosetoleranz unverändert. Bei der gleichen Untersuchung wurde bei den strengeren Kriterien mit 2Std.-Wert über 120 mg/dl und Maximalwert über 180 mg/dl eine Diabetesmanifestationsrate von 45% in 10 Jahren gefunden. Der in dieser Studie mitberücksichtigte fraglich pathologische Bereich bei der Patientenauswahl ist bei dem oben aufgeführten Patientenkollektiv somit mitenthalten. Wie zu vermuten ist, ist dabei eine Manifestationsrate gefunden worden, die im Vergleich zu einem Kollektiv mit eindeutig pathologischer Glukosebelastung bei der Erstuntersuchung (wie in dieser Studie) niedriger, aber im Vergleich zum hier untersuchten Kollektiv mit eingangs fraglich pathologischer Glukosetoleranz (z.B.: 1-Std.-Wert > 160 mg/dl) höher ausfiel. (Tab.1). Ähnlich verhält es sich bei weiteren Studien mit Eingangskriterium 2-Std.-Wert über 120 mg/dl (1,16,19), bei denen der fraglich pathologische Bereich im Eingangskollektiv mitenthalten ist beziehungsweise dominiert. Die Diabetesmanifestationsraten bewegen sich dabei zwischen 1,5 und 3% pro Jahr im Vergleich zu 2,3% in dieser Studie bei fraglich pathologischem Ergebnis in der Erstuntersuchung (1966 - 70). Die aufgeführten Studien zeigen bei allerdings nur eingeschränkter Vergleichbarkeit

insgesamt gute Übereinstimmung mit dem vorliegenden und bereits 1980 teilweise veröffentlichten Ergebnis.(13). Bei nur leicht gestörter Glukosetoleranz, welche nach den heute gültigen Standardkriterien der WHO als normal anzusehen ist, ist also in rund einem Viertel bis einem Drittel der Fälle eine Progredienz, d.h. eine Verschlechterung der Stoffwechsellage zu erwarten.

Für beide Gruppen durch oralen Glukosetoleranztest nachuntersuchter Patienten war aus den jeweils nur bei der Nachuntersuchung analysierten Insulinspiegeln keine Einteilung in verschiedene Kategorien der Glukoseintoleranz möglich (Abb. 3 und 4). Dies wurde auch schon von anderen Autoren gefunden (17, 37).

Von Patienten mit 2-Std.-Wert über 200 mg/dl bei der Erstuntersuchung konnten lediglich elf sicher weiterverfolgt werden. 10 dieser Patienten waren neben Diät nach im Mittel 3,4 Jahren auf zusätzlich medikamentöse Therapie, einer davon auf Insulin eingestellt worden. Dies zeigt wiederum die bekannte Progredienz der Stoffwechselerkrankung. Bezüglich der Gewichtsentwicklung in den verschiedenen Untergruppen jetzt diabetisch, pathologisch oder normal bei Patienten mit früher fraglich pathologischer bzw. pathologischer Glukosetoleranz zeigten sich überraschenderweise wenig Auffälligkeiten. Lediglich bei den Patienten mit früher pathologischer Glukosetoleranz und inzwischen manifestem Diabetes mellitus (n=31) kam es zu einer leichten signifikanten Gewichtsverminderung (Tab.6). Berücksichtigt man jedoch die individuelle Gewichtsentwicklung durch Unterteilung in Normal- und Übergewichtige, so stellte sich bleibendes Übergewicht als entscheidender Risikofaktor dar (Tab. 7). Bei Patienten mit früher fraglich pathologischer und pathologischer Glukosetoleranz kam es bei bleibendem Übergewicht in etwa gleichem Verhältnis (21 : 6 und 15 : 5) zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz

(36 von 44 Patienten = 77%, Tab. 7), während von 36 Personen ohne konstantes Übergewicht nur 44% (n=16) eine Verschlechterung zeigten. Die Zahlen zeigen ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (16, 19, 35, 36, 38), insbesondere der von Troeller, der in seiner 10-Jahresstudie bei Übergewichtigen eine Zunahme der Diabetesmanifestation bei Nicht-Gewichtsreduzierern um 78,6% fand, bei Gewichtsreduzierern jedoch von nur 39,1% (38). Dies unterstreicht wiederum die Notwendigkeit diätetischer Maßnahme bei Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus und einem entsprechendem mehr oder weniger ausgeprägtem Übergewicht. In der Weltliteratur liegt nur eine einzige Studie vor, bei der prospektiv über einen langen Zeitraum Personen mit gestörter Glukosetoleranz ohne bzw. mit einer Diätbehandlung verfolgt wurden. Hierbei wiesen diätbehandelte Patienten gegenüber einer unbehandelten Gruppe eine deutlich niedrigere Diabetesmanifestationsrate (13% gegenüber 39%) auf (36). Bedauerlicherweise konnte bei der retrospektiven Anlage dieser Studie nur in einem geringen Prozentsatz die Todesursache bei den inzwischen Verstorbenen in Erfahrung gebracht werden, sodaß über das Mortalitätsrisiko bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (1,8) keine Aussage gemacht werden kann. Außerdem wurde auf weitere spezifische Untersuchungen zur Abklärung des Vorhandenseins einer Makro- bzw. Mikroangiopathie verzichtet, obgleich in jüngster Zeit (3,7, 15, 18) auf entsprechende Korrelationen hingewiesen wurde. Ausgangsinformationen bei der Erstuntersuchung lagen diesbezüglich ebenfalls nicht vor.

5. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen:

In den letzten Jahren wurden das bisherige Vorgehen in der Diabetesdiagnostik sowie die Stadieneinteilung des Diabetes mellitus kontrovers diskutiert. Damit rückten Probleme der Frühdiagnostik mit dem oralen Glukosetoleranztest in den Mittelpunkt der Kritik. Besonders wurde der prognostische Wert einer oralen Glukosebelastung für eine spätere Diabetesmanifestation in Frage gestellt. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Entwicklung einer abnormen Glukosetoleranz an einem größeren, über mehrere Jahre kontinuierlich erhobenen Zahlenmaterial einer Stoffwechselabteilung über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

In den Jahren 1979 / 80 wurde daher retrospektiv eine Neubewertung aller in den Jahren 1966 bis 1970 durchgeführten oralen Glukosetoleranztests mit fraglich pathologischem bzw. pathologischem Ergebnis durchgeführt. Die Kriterien für die Einteilung in den fraglich pathologischen Bereich waren ein 2-Std.-Blutglukosewert von 120 - 140 mg/dl und/oder zumindest ein Zwischenwert von mehr als 160 mg /dl im Kapillarblut. Eine gestörte Glukosetoleranz (subklinischer Diabetes) wurde bei einem 2-Std.-Wert zwischen 140 und 200 mg/dl diagnostiziert (WHO 1980). Lag der 2-Std.-Wert über 200 mg/dl wurde ein bereits manifester Diabetes mellitus angenommen. Nach einem zum Teil mehrfachen Anschreiben mittels eines speziell entworfenen Fragebogens konnten insgesamt 72 Patienten mit einem oralen Glukosetoleranztest (100 g. Glukose in 400 ml Flüssigkeit) erneut untersucht werden. Bei 30 Patienten hatte sich bereits ein Diabetes mellitus manifestiert, da inzwischen eine Behandlung mit oralem Antidiabetica oder Insulin eingeleitet worden war. Insgesamt wurden in der Studie nur solche Ergebnisse von Patienten verwendet, die durch Nachuntersuchung im Labor oder klare Fragebogeninformationen gesichert werden konnten.

Die Studie zeigte folgendes Ergebnis:

- 1.) Nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von 11 Jahren verschlechterten sich in der Gruppe mit früher fraglich pathologischer Glukosetoleranz (n=51) 35% zu einer pathologischen Glukosetoleranz (subklinischer Diabetes) 25% entwickelten sogar einen manifesten Diabetes mellitus. Dabei hatten diese Patienten im Vergleich zu den anderen signifikant höhere Blutglukosewerte 30, 60 und 90 Min. nach Glukosebelastung in der Eingangsuntersuchung.
- 2.) In der Gruppe mit früher pathologischer Glukosetoleranz (n=51) kam es in 60% der Fälle innerhalb von 11 Jahren zu einer Diabetesmanifestation.
- 3.) Bei den außerdem untersuchten Patienten mit bereits 1966 bis 1970 vorliegendem 2-Std.-Wert über 200 mg/dl (n=11) mußten 10 nach im Mittel 3,4 Jahren zusätzlich medikamentös behandelt werden. Einer hatte unverändert einen 2-Std.-Wert über 200 mg/dl.

Es bestand eine Korrelation zwischen Verschlechterung der Glukosetoleranz und einem über viele Jahre bleibendem Übergewicht sowohl bei Patienten mit früher fraglich pathologischer wie auch pathologischer Glukosetoleranz.

Diese Studie sollte zeigen, daß bei ausreichend hoher Provokationsdosis von 100 g und den heute gültigen Kriterien für die Bewertung einer pathologischen Glukosetoleranz (impaired glucose-tolerance, bzw. subklinischer Diabetes mellitus) sich im Verlaufe etwa 1 Dekade mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% eine Diabetesmanifestation ereignet, wie dies auch in ähnlicher Größenordnung bei gleicher Provokationsdosis und vergleichbaren Kriterien von anderen Autoren gezeigt werden konnte. Selbst bei grenzwertig pathologischer Glukosetoleranz, wie sie nach heutigen Kriterien (WHO 1980) nicht mehr bewertet wird, ist in etwa dem gleichen Prozentsatz mit einer Verschlechterung der Glukosetoleranz, davon in einem Viertel der

Fälle sogar mit einer Diabetesmanifestation zu rechnen. Bei 2-Std.-Werten der Glukose-Belastung über 200 mg/dl ist eine Verbesserung der Glukosetoleranz nicht mehr zu erwarten. Betrachtet man die mittlere Diabetesinzidenz der bisher verfügbaren wenigen Langzeitstudien bei Patienten mit einem früher bestehenden subklinischen Diabetes so erhält man eine mittlere jährliche Inzidenz von 3,8 %. Dies entspricht etwa dem zehnbis zwanzigfachen Risiko einer Diabetesmanifestation gegenüber der Durchschnittsbevölkerung.

6. Literaturverzeichnis:

- 1 Agner, E., Thorsteinsson, B. and Erikson, M.:
Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus
in elderly subjects.
Diabetes Care 6, 600 (1982)
- 2 Beaty, T., Neel, J.V. and Fajans, S.:
Identifying risk factors for diabetes in first
degree relatives of non - insulin dependent dia-
betic patients.
American Journal of Epidemiology 3, 380 (1982)
- 3 Bennett, P.:
Recommendations on the standartization of methods
and reporting of tests for diabetes and its micro-
vascular complications in epidemiologic studies.
Diabetes Care 2, 98 (1979)
- 4 Davidson, M.:
The effect of aging on carbohydrate metabolism:
a review of the English literature and a practical
approach to the diagnosis of diabetes mellitus in
the elderly.
Metabolism 28, 688 (1979)
- 5 Fajans, S. and Conn, J.:
The early recognition of diabetes mellitus.
Am. N. Y. Acad. Sci. 82, 208 (1959)
- 6 Fajans, S.:
Etiologic aspects of types of diabetes.
Diabetes Care 4, 41 (1981)
- 7 Fidel, I., Yodfat, J. and Cohen, A.:
Twelve year follow-up of Jemenites with impaired
glucose tolerance (IOGT)
Diabetologia 21, 270 (1981)

- 8 Fuller, J., Shipley, M., Rose, G., Jarrett, J.,
Keen, H.:
Coronary-heart-disease risk and impaired glucose
tolerance.
Lancet 1373 (1980)
- 9 Gries, F., Toeller, M., Grünekle, D., Koschinsky, Th.:
Prognostische Bedeutung des oralen Glukosetoleranz-
tests.
Therapiewoche (1980)
- 10 Haslbeck, M.:
Diagnostische Probleme bei Diabetes mellitus.
Internist 33, 187 (1981)
- 11 Haslbeck, M.:
Untersuchungen zur Regulation der Blutglukose bei
Stoffwechselgesunden und Diabetikern.
Habilitationsschrift Medizinische Fakultät München (1975)
- 12 Haslbeck, M., Mehnert, H.:
Diagnose und Differentialdiagnose des Diabetes melli-
tus.
In: Mehnert H, Schöffling K, (Hrsg) Diabetes mellitus,
Thieme Stuttgart, S 36 (1984)
- 13 Haslbeck, M., Silberhorn, H., Kraus, B., Bachmann, W.:
Prognostic value of OGTT: Ten year follow-up of patients
with impaired and equivocal glucose tolerance.
Diabetologia 19, 281 (1980)
- 14 Heding, L.G.:
Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-
treated patients.
Diabetologia 8, 260 (1972)

- 15 Jarrett, R. and Sayegh, H.A. :
Impaired glucose tolerance; defining those at risk
of diabetic complications.
Diabetologia 15, 243 (1978)
- 16 Jarrett, R., Keen, H., Fuller, J.H. and McCartney, M.:
Worsening to diabetes in men with impaired glucose
tolerance ("borderline diabetes").
Diabetologia 16, 25 (1979)
- 17 Keen, H.:
Heterogeneity of plasma IRI responses in patients
with IGT.
Diabetologia 19, 165 (1980)
- 18 Keen, H., Jarrett, R. and Alberti, K.:
Diabetes mellitus: a new look at diagnostic criteria.
Diabetologia 16, 283 (1979)
- 19 Keen, H., Jarrett, R. and McCartney, P.:
The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-
1972): glucose tolerance and diabetes.
Diabetologie 22, 73 (1982).
- 20 Köbberling, J.:
Zur Wertigkeit des oralen Glukosetoleranztests. Die
Notwendigkeit einer Neubetrachtung.
Internist 21, 213 (1980)
- 21 Köbberling, J. and Berninger, D.:
Natural history of glucose tolerance in relatives of
diabetic patients: low prognostic value of the orale
glucose tolerance test.
Diabetes Care 1, 21 (1980)

- 22 Köbberling, J., Kerlin, A. and Creutzfeldt, W.:
The reproductibility of the oral glucose tolerance
test over long (5 years) and short periods (1week).
Klin.-Wochenschrift 58 527, (1980)
- 23 Lopes-Virella, M.F., Stone, P., Ellis, S., Colwell, J.A.:
Cholesterol determination in high density lipoproteins
separated by three different methods.
Clin.-Chem. 23, 882 (1977)
- 24 Mehnert, H. und Schöffling, K.:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
G.Thieme, Stuttgart (1974)
- 25 Mehnert, H.:
Diabetes mellitus 1980. Bericht eines Komitees der
WHO.
Deutsche Med.-Wochenschrift 105, 1665 (1980)
- 26 Mehnert, H., Sewering, H., Reichstein, W, Vogt, H.:
Früherfassung von Diabetikern in München 1967 / 68.
Dtsch.-Med.-Wochenschrift 93, 2044 (1968)
- 27 Mehnert, H., Bachmann, W., Haslbeck, M.:
Diabetesdiagnostik: Laboratoriumsuntersuchungen und
Stadieneinteilung.
Dtsch. Ärzteblatt 19, 47 (1982)
- 28 Mutch, W., and Stowers, J.:
The course of impaired glucose tolerance.
Diabetologia 23, 287 (1982)
- 29 National Diabetes Data Group:
Classification and diagnosis of diabetes mellitus
and other categories of glucose intolerance.
Diabetes 28, 1039 (1979)

- 30 Nie, N.H., Mull, C.H., Jenkins, J.G.,
Steinbrenner, K., Bent, D.H.:
SPSS-statistica package for the social sciences.
2.ed. McGraw-Hill Book Comp. (1975)
- 31 O'Sullivan, J.B., Mahan, C.M.:
Prospective study of 352 young patients with chemical
diabetes.
N. Engl J.Med. 278, 1038 (1979)
- 32 O'Sullivan, J.:
Prevalence and course of diabetes modified by fasting
blood glucose levels: implications for diagnostic
criteria.
Diabetes Care 2,85 (1979)
- 33 Report by the Birmingham Diabetes Survey Working Party:
Ten-years follow-up report on Birmingham Diabetes Survey
of 1961.
Br. Med.J. III, 35 (1976)
- 34 Rosenbloom, A., Hunt, S., Rosenbloom, E., Maclaren, N.:
Ten-year prognosis of impaired glucose tolerance in
siblings of patients with insulin-dependent diabetes.
Diabetes 31, 385 (1982)
- 35 Sasaki, A., Suzuki, T. and Horiuchi, N.:
Development of diabetes in Japanese subjects with
impaired glucose tolerance: a seven year follow-up
study.
Diabetologia 22, 154 (1982)
- 36 Sartor, G., Schersten, B., Carlström, S., Melander, A.,
Norden, A. and Persson, G.:
Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose
tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and
diet regulation.
Diabetes 29, 41 (1980)

- 37 Strauss, W.T. and Hales, C.N.:
Plasma insulin in minor abnormalities of glucose
tolerance: a 5 year follow-up.
Diabetologia 10, 237 (1974)
- 38 Toeller, M., Gries, F., Schleppinghoff, B.,
Berger, M. und Dannehl, K.:
Massive Adipositas mit gestörter Glukosetoleranz. Eine
Verlaufsstudie über 10 Jahre.
Dtsch. Med.-Wochenschrift 104, 1513, (1979)
- 39 Watkins, P.:
Diabetes mellitus: a new look at diagnostic criteria.
Diabetologia 17, 127 (1979)
- 40 Wahlefeld, A.:
In: Methoden der Enzymatischen Analyse.
Bergmeyer, H.V. (ed.) p. 1878, Weinheim-Verlag Chemie 1974
- 41 WHO Expert Committee on Diabetes mellitus.
WHO Technical Report Series, No. 310 (1965)
- 42 WHO Expert Committee on Diabetes mellitus.
WHO Technical Report Series 646 (1980)
- 43 Watson, D.:
A simple method for the determination of serum
cholesterol.
Clin.-Chem. Acta 5, 637 (1960)
- 44 Zimmet, P., Taylor, R., Ram, R., King, H., Sloman, G.,
Raper, R. and Hunt, D.:
Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance
in the biracial (Melanesian and Indian) Population of
Fiji: a rural-urban comparison.
Am. Journal of Epidemiology 5, 673 (1983)

Lebenslauf

Am 29.05.1945 wurde ich, Hermann Silberhorn, als erster von 2 Kindern, dem Bundesbahnamtsrat Rudolf Silberhorn und seiner Ehefrau Maria, geborene Wildgruber, in Kurzberg Gmd. Martinszell (Oberallgäu) geboren.

1951 - 1955 Volksschule Kempten /Allgäu
1955 - 1961 Humanistisches Gymnasium Kempten
1961 - 1962 Private Handelsschule Kempten
1962 - 1966 Lehre und Tätigkeit als Reprophotograf in grafischen Werkstätten Kösel Verlag - Kempten
1966 - 1967 Berufsaufbauschule Kempten
1967 - 1970 Bayernkolleg Augsburg - Abitur
1970 - 1980 Studium an der Ludwig Maximilians-Universität zu München - Humanmedizin und später auch Kunstgeschichte
08. März 1978 Staatsexamen - Humanmedizin

Medizinalassistentenzeit:

1. April 78 - 31. Juli 78: Städt.-Krankenhaus Bobingen, Abt. Chirurgie.
1. Aug. 78 - 31. Okt. 78: Krankenhaus München-Schwabing 2. Kinderabteilung (Chefarzt Dr. Schweier).
1. Nov. 78 - 30. April 79: Krankenhaus München-Schwabing III. Med.-Abtlg. (Chefarzt Prof. Dr. H. Mehnert).
23. Mai 1979: Approbation als Arzt

Assistentenzeit:

1. Juli 79 - 31. Juli 80: Assistenzarzt in Kliniken Dr. Michael Schreiber, Innere Medizin (Chefarzt Dr. Argirov).
1. Jan. 81 - 31. Dez. 81: Assistenzarzt im Zentralkrankenhaus Gauting Abtlg. Angiologie (Chefarzt Prof. Dr. H. Böhme).
1. Jan. 82 - 31. März 85: Assistenzarzt in Klinik Höhenried (Chefarzt Dr. med. habil. H. Hofmann).
Seit 1. April 1985: Assistenzarzt im Stadt- und Kreiskrankenhaus Wunsiedel im Fichtelgebirge-Marktreuditz



